

MARIANA MAZZOCHI SENS

**HIPERQUERATOSE EPIDERMOLÍTICA
EM GÊMEAS MONOZIGÓTICAS:
Relato de Caso e Revisão de Literatura**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

MARIANA MAZZOCHI SENS

**HIPERQUERATOSE EPIDERMOLÍTICA
EM GÊMEAS MONOZIGÓTICAS:
Relato de Caso e Revisão de Literatura**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Orientadora: Profa. Dra. Eliana Ternes Pereira

Co-orientadora: Dra. Tânia Bernadete Campos

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

Sens, Mariana Mazzochi.

Hiperqueratose Epidermolítica em Gêmeas Monozigóticas:Relato de Caso e Revisão de Literatura / Mariana Mazzochi Sens. – Florianópolis, 2007.

47p

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal de Santa Catarina - Curso de Graduação em Medicina.

1. Ictiose 2. Gêmeos Monozigóticos 3. Dermatopatias Genéticas I. Título

*Dedico este trabalho a todos os portadores de
doenças genéticas, que nascem com seu
destino já traçado.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marcos Antonio Sens e Marilia Mazzochi Sens, exemplos na vida profissional e pessoal, por todo apoio, amor, paciência e compreensão. Devo a vocês quem sou, o meu sucesso e a realização de um sonho.

Aos meus irmãos, Marina Mazzochi Sens e Lucas Mazzochi Sens, amigos para a vida toda, por tornarem a minha vida mais alegre e me ensinarem lições de tolerância e companheirismo.

Ao meu namorado, Daniel Knabben Ortellado, meu incentivador, meu amor e meu amigo, por me fazer querer ser uma pessoa melhor a cada dia.

À Elisa Maria Gomes Gonzaga, por todo apoio, amizade e cuidado quando vim morar em Florianópolis. Sem você minha entrada nesta Universidade teria sido, certamente, mais difícil.

À Dra. Eliana Ternes Pereira, exemplo de ética, competência e dedicação à profissão. Obrigada pela ajuda e orientação no decorrer deste trabalho e por despertar em mim o amor à genética, aos pacientes e à pesquisa.

À Dra. Tânia Bernadete Campos, pela atenção, paciência e orientação para a elaboração deste trabalho.

À Dra. Gabriela DiGiunta, pela disponibilidade e orientação na parte da anatomia patológica.

Aos professores da disciplina de dermatologia, Dr. Jorge José de Souza Filho, Dr. Daniel Holthausen Nunes, Dr. Luiz Dario Sponholz e Dra. Heloisa Helena Ramos Fonseca por terem despertado em mim o interesse por essa especialidade.

Às pacientes citadas neste trabalho, exemplos de vida e superação, e aos seus pais, por permitirem a divulgação de suas fotos e história clínica.

Aos verdadeiros amigos que fiz durante estes 6 anos de faculdade, com os quais passei uns dos melhores momentos da minha vida.

RESUMO

A hiperqueratose epidermolítica é uma desordem rara da queratinização, que se apresenta como doença autossômica dominante com penetrância completa, sendo aproximadamente metade dos casos decorrentes de mutações *de novo*. O fenótipo apresentado é resultado de alterações nos genes da queratina 1 ou da queratina 10. Ele é caracterizado, ao nascimento, por eritrodermia e erupções bolhosas; com o passar do tempo, após os primeiros meses de vida, desenvolvem-se lesões hiperqueratósicas difusas acompanhadas ou não de queratodermia palmo-plantar. As manifestações clínicas da hiperqueratose epidermolítica apresentam grande heterogeneidade, sendo identificados até o momento pelo menos seis diferentes fenótipos. Histologicamente, são evidenciadas hiperqueratose e degeneração vacuolar. O tratamento inclui agentes emolientes, antibióticos e retinóides sistêmicos.

Este trabalho apresenta as características clínicas, a histopatologia e o tratamento de duas irmãs gêmeas monozigóticas de 15 anos. Ao nascimento, as pacientes apresentaram eritrodermia, erosões e bolhas em toda a superfície corporal, e atualmente apresentam hiperqueratose generalizada, descamação, lesões bolhosas e queratodermia palmo-plantar. Baseado nos achados clínicos e histopatológicos, foi realizado o diagnóstico de hiperqueratose epidermolítica tipo PS-2. O tratamento é realizado através de cremes emolientes e retinóides sistêmicos. Apesar do tratamento, as pacientes não apresentaram melhora significativa das lesões.

ABSTRACT

Epidermolytic hyperkeratosis is a rare autosomal dominant disorder of cornification with complete penetrance and approximately 50% of cases are due to *de novo* mutations. The clinical phenotype is a result of alterations in the keratin 1 or keratin 10 genes. It is characterized by erythroderma and blistering at birth, and, after the first few months of life, the development of ichthyotic hyperkeratosis and palmoplantar keratoderma. The clinical manifestations of epidermolytic hyperkeratosis present striking heterogeneity and at least six clinical phenotypes have been identified. Histologically, there is a hyperkeratosis and vacuolar degeneration. Treatment options include emollients, antibiotic and topically or systemic retinoids.

This study presents the clinical features, skin histopathology and treatment of 15-year-old monozygotic twin girls that presented with erythroderma, erosions and blisters on the entire body surface at birth. At present, the patients have generalized hyperkeratotic scaling, blistering and palmoplantar keratoderma. On the basis of clinical and histopathology findings, the diagnosis of epidermolytic hyperkeratosis type PS-2 was made. The treatment based on emollients and systemic retinoids. Despite treatment, the clinical features of the patients did not improve significantly.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – CORTE HISTOLÓGICO DA PELE NORMAL.....	01
FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA FORMAÇÃO DOS FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS DE QUERATINA.....	05
FIGURA 3 – HEREDOGRAMA DAS PACIENTES RELATADAS.....	14
FIGURA 4 – ASPECTO DA FACE DA PACIENTE 1.....	15
FIGURA 5 – ASPECTO DA FACE DA PACIENTE 2.....	15
FIGURA 6 – LESÕES HIPERQUERATÓSICAS NO DORSO DA PACIENTE 1.....	15
FIGURA 7 – LESÕES HIPERQUERATÓSICAS NO DORSO DA PACIENTE 2.....	15
FIGURA 8 – LESÕES HIPERQUERATÓSICAS NA REGIÃO DISTAL DOS MEMBROS INFERIORES E PÉS DA PACIENTE 1.....	15
FIGURA 9 – LESÕES HIPERQUERATÓSICAS NA REGIÃO DISTAL DOS MEMBROS INFERIORES E PÉS DA PACIENTE 2.....	15
FIGURA 10 – LESÕES HIPERQUERATÓSICAS NAS MÃOS E REGIÃO ABDOMINAL DA PACIENTE 1.....	16
FIGURA 11 – LESÕES HIPERQUERATÓSICAS NAS MÃOS E REGIÃO ABDOMINAL DA PACIENTE 2.....	16
FIGURA 12 – QUERATODERMIA PALMAR DA PACIENTE 1.....	16
FIGURA 13 – QUERATODERMIA PALMAR DA PACIENTE 2.....	16
FIGURA 14 – QUERATODERMIA PLANTAR DA PACIENTE 1.....	16
FIGURA 15 – QUERATODERMIA PLANTAR DA PACIENTE 2.....	16
FIGURA 16 – CORTE HISTOLÓGICO DA PELE, COLORAÇÃO H.E., COM AUMENTO DE 40X,.....	17
FIGURA 17 – CORTE HISTOLÓGICO DA PELE, COLORAÇÃO H.E., COM AUMENTO DE 100X,.....	17
FIGURA 18 – CORTE HISTOLÓGICO DA PELE, COLORAÇÃO H.E., COM AUMENTO DE 200X.....	18

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
SUMÁRIO.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	3
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
3.1. Histórico.....	4
3.2. Epidemiologia.....	4
3.3. Modo de Herança.....	4
3.4. Etiopatogenia.....	5
3.5. Quadro Clínico.....	6
3.6. Histopatologia.....	7
3.7. Formas de Apresentação Clínica.....	7
3.8. Correlação entre Fenótipo e Genótipo.....	9
3.9. Diagnóstico.....	9
3.10. Diagnóstico Diferencial.....	10
3.11. Tratamento.....	11
3.11.1. Hidratação e Lubrificação.....	11
3.11.2. Queratolíticos.....	11
3.11.3. Antibióticos.....	12
3.11.4. Retinóides.....	12
4. RELATO DE CASO.....	14
5. DISCUSSÃO.....	20

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
NORMAS ADOTADAS.....	28
ANEXOS.....	29

1. INTRODUÇÃO

A epiderme, por ser a camada mais superficial da pele, funciona como interface entre o indivíduo e o meio ambiente.¹ Derivada do ectoderma, ela é constituída por epitélio escamoso estratificado queratinizado ² e claramente separada em quatro camadas: camada germinativa ou basal, camada malphighiana ou espinhosa, camada granulosa e camada córnea.³ As células indiferenciadas da camada basal deslocam-se em direção à camada córnea,³ transformando-se em células bem diferenciadas e completamente queratinizadas. ⁴

Durante o processo de deslocamento da camada basal em direção à camada espinhosa, os queratinócitos tornam-se maiores e se mantêm metabolicamente ativos, com grande enfoque na produção de queratinas. Quando as células atingem a camada granulosa, elas passam a sofrer eventos destrutivos, com perda das organelas citoplasmáticas e com as queratinas organizando-se em grandes feixes, formadores do citoesqueleto. Este processo culmina com a morte celular e a formação da escama, um esqueleto celular repleto de queratina, e sua posterior eliminação. ^{4,5}



Figura 1: corte histológico da pele normal. Legenda: D = derme, E = epiderme, sGE = estrato germinativo, ES = estrato espinhoso, EG = estrato granuloso, SC = estrato córneo, VS = vaso sanguíneo, N = núcleo. (Fonte: www.pucrs.br/fabio/histologia/atlasvirtual)

Ictiose é um termo geral que descreve um grupo heterogêneo de desordens cutâneas,⁶ todas elas caracterizadas por um defeito de queratinização, provocado pelo aumento da produção da camada córnea, ou decorrente de um defeito no mecanismo de descamação, levando à retenção de escamas anormalmente formadas.⁴ O termo é derivado da palavra grega usada para designar peixe, *ichthys*, e se refere ao aspecto seco e constantemente descamativo da pele nestas condições, causando muito desconforto e embaraço social ao paciente.^{1, 2, 6} As ictioses podem ser adquiridas, como resultado, por exemplo, de um câncer, uma doença endócrina ou deficiências nutricionais. Entretanto, a grande maioria das ictioses apresenta base genética e tem sua apresentação logo ao nascimento.⁶

A hiperqueratose epidermolítica, inicialmente descrita como sinônimo de eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita, é um distúrbio de queratinização raro, com uma prevalência entre 1:100.000 e 1:300.000 indivíduos.⁷⁻¹² Seu modo de herança é autossômico dominante, embora em pouco mais da metade dos casos sua ocorrência seja devido a mutações *de novo* que acontecem esporadicamente.^{6, 11, 13}

Observada nos genes das queratinas 1 e 10,^{6,13-18} a mutação apresenta um efeito dominante negativo na formação dos filamentos intermediários de queratina, comprometendo a correta formação do citoesqueleto, a estabilidade estrutural e a flexibilidade das células epidérmicas.¹⁹

Clinicamente, a hiperqueratose epidermolítica manifesta-se logo ao nascimento através de eritrodermia, descamação e formação de bolhas, que com passar do tempo dão lugar às lesões hiperqueratósicas, especialmente em áreas flexurais. Alguns pacientes podem apresentar queratodermia palmo-plantar.^{6, 8, 20}

A histopatologia é clássica, com hiperqueratose maciça, número aumentado de grânulos de querato-hialina de formato irregular na camada granulosa e degeneração vacuolar nos estratos espinhoso e granuloso (supra-basais).^{6, 12}

O diagnóstico, realizado através da história clínica e do exame físico, aliados aos achados histopatológicos, é importante tanto para orientação sobre evolução da doença, prognóstico e início do tratamento quanto para aconselhamento genético.^{1, 21, 22}

Este trabalho relata os aspectos clínicos e histopatológicos, bem como o tratamento de duas irmãs gêmeas monozigóticas portadoras de hiperqueratose epidermolítica.

A dificuldade no manejo de pacientes com doenças raras e a ausência de relatos desta doença em gêmeos monozigóticos, após seu nascimento, na literatura pesquisada motivaram a realização deste trabalho.

2. OBJETIVO

Relatar o quadro clínico, os achados histopatológicos e o tratamento de duas irmãs gêmeas monozigóticas com hiperqueratose epidermolítica e realizar uma revisão de literatura.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Histórico

A hiperqueratose epidermolítica teve originalmente seu quadro histológico descrito por Nikolsky, apud Kwak e Maverakis,²³ em 1897. Em 1902, Brocq, apud DiGiovanna e Bale,⁶ descreveu seu quadro clínico ao relatar um tipo de ictiose bolhosa, que acometia três de seus pacientes, sem parentesco entre si, com uma variedade nas manifestações clínicas, tais como hiperqueratose palmo-plantar, descamação da superfície corporal e eritrodermia persistente na vida adulta, dando a esta patologia o nome de eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita, diferenciando-a assim da chamada eritrodermia ictiosiforme congênita não-bolhosa.

O termo “hiperqueratose epidermolítica” descreve os achados histopatológicos característicos, porém não específicos, desta doença, como degeneração vacuolar e hiperqueratose. Foi empregado pela primeira vez por Frost e Van Scott, apud Lacz *et al*,⁶ em 1966, por o considerarem mais adequado que seu sinônimo usado até então, eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa (de Brocq), uma vez que a eritrodermia não é considerada aspecto fundamental para o diagnóstico desta doença.

3.2. Epidemiologia

Desordem rara de queratinização, a hiperqueratose epidermolítica apresenta uma prevalência entre 1:100.000 e 1:300.000 indivíduos, igualmente distribuídos entre os dois sexos.⁷⁻¹²

3.3. Modo de herança

A hiperqueratose epidermolítica apresenta caracteristicamente padrão de herança autossômico dominante com penetrância completa.¹³ Isso significa dizer que pessoas portadoras de hiperqueratose epidermolítica necessariamente expressarão a doença clinicamente, tendo estas uma chance igual a 50% de gerarem descendentes também afetados

pela doença. Casos esporádicos, resultantes de mutações *de novo*, representam mais da metade de todos os indivíduos afetados.^{6, 11, 13}

Em 2006 foi descrito por Muller *et al.*²⁴ o primeiro caso de hiperqueratose epidermolítica com herança autossômica recessiva. A análise da sequência gênica revelou uma mutação em homozigose no membro afetado da família, enquanto os pais, consangüíneos e clinicamente normais, apresentavam-se ambos como carreadores heterozigotos para esta mesma mutação.

3.4. Etiopatogenia

As queratinas formam uma família de mais de 20 tipos de proteínas, que se expressam em pares formados por um tipo de queratina básica ou tipo I (K9-K20), cujos genes são codificados no cromossomo 17q, e um tipo de queratina ácida ou tipo II (K1-K8), com os genes localizados em 12q.^{6, 25, 26} Os monômeros de queratina interagem entre si e formam, obrigatoriamente, heterodímeros de queratina, os quais se organizam formando então os filamentos intermediários de queratina (Figura 2), parte fundamental do citoesqueleto, provendo à célula epidérmica estabilidade e flexibilidade.⁶

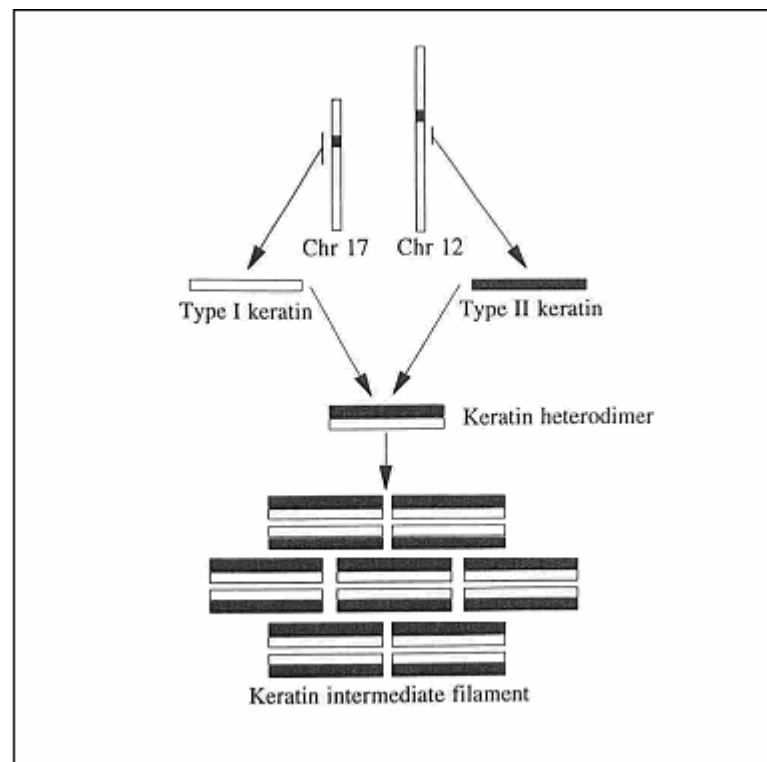


Figura 2: Representação esquemática da formação dos filamentos intermediários de queratina. (Fonte: DiGiovanna e Bale, 1994)⁶

Com a ocorrência da maturação celular epidérmica e sua conseqüente queratinização, diferentes pares de queratina são expressos nas suas diferentes camadas celulares. A queratina 5 (tipo II) e a queratina 14 (tipo I) são expressas pelos queratinócitos quando esses se encontram na camada basal. A produção de ambos os tipos de queratina é inibida com a diferenciação e migração do queratinócito em direção ao estrato córneo. Ao mesmo tempo, durante esse processo, a produção da queratina 1 (tipo II) e da queratina 10 (tipo I) é estimulada, havendo um predomínio de sua expressão nas camadas mais superficiais da epiderme.^{11, 24, 25}

A integridade da junção dermo-epidérmica, assim como a queratinização da epiderme, estão sob controle de muitos genes. Quando ocorre uma mutação no sítio de codificação de uma proteína estrutural como as queratinas 1 ou 10, caso da hiperqueratose epidermolítica, este defeito implica severo comprometimento da formação dos filamentos intermediários de queratina, mas não na formação dos heteropolímeros.²⁷ Esse fenômeno provoca uma modificação das propriedades biofísicas do citoesqueleto, resultando em fragilidade e ruptura do queratinócito e comprometendo a estabilidade epidérmica.^{11, 19}

Os estudos pioneiros^{18, 28-30} correlacionando um defeito nos genes das queratinas 1 e 10 como o causador da hiperqueratose epidermolítica foram realizados em 1992. Primeiramente, observou-se que as anormalidades dos filamentos intermediários de queratina envolviam a formação das queratinas 1 e 10, sendo então questionada a possibilidade de uma mutação existir em um único tipo de queratina ou em ambos.¹⁸ A partir de então, muitos estudos^{8, 13, 18, 26, 30-32} foram realizados e estabeleceu-se que a hiperqueratose epidermolítica é causada por uma mutação nos genes KRT1 ou KRT10, sendo a mutação pontual, substituição inadequada de um único aminoácido, o tipo mais comum.

3.5. Quadro Clínico

A hiperqueratose epidermolítica manifesta-se logo ao nascimento através de eritrodermia, descamação e formação de bolhas, sobretudo nos locais de trauma,⁹⁻¹¹ que reepitelizam-se sem a formação de cicatrizes.² As lesões bolhosas tendem a diminuir ou melhorar completamente com a idade, dando lugar a lesões hiperqueratósicas descamativas, que variam entre os tons marrom escuro ao cinza ou branco, acometendo principalmente áreas flexurais como joelhos e cotovelos.⁹⁻¹¹ Pode-se ainda observar queratodermia palmo-plantar e formação de contraturas articulares, ocasionalmente provocando posturas anormais caracterizadas por flexão exagerada do quadril e joelhos, lordose e aumento da distância

lateral entre os pés, responsável por promover maior estabilidade ao caminhar.¹⁰ De um modo geral, cabelos, pêlos, unhas e superfícies mucosas são poupados.^{9, 11} Não há acometimento de outros órgãos ou sistemas.²¹

A complicação mais comum da hiperqueratose epidermolítica é a infecção secundária, que cursa com odor desagradável³³ e ocorre nos locais de trauma, quando se rompem as bolhas ou quando as placas queratósicas desprendem-se, deixando áreas desnudas da pele. Sem o tratamento adequado, a colonização bacteriana maciça da pele pode resultar em sepse em qualquer idade.^{2, 11}

3.6. Histopatologia

Os achados histopatológicos desta doença, característicos, porém não exclusivos, são hiperqueratose densa e compacta, papilomatose e acantose associada a uma camada de células granulares grossa, que contém tipicamente inclusões intracitoplasmáticas irregulares, aumentadas e intensamente eosinofílicas – os grânulos de querato-hialina. Há degeneração vacuolar nos queratinócitos supra-basais, podendo, eventualmente, resultar em colapso e formação de bolhas intra-epidérmicas.^{2, 9}

3.7. Formas de Apresentação Clínica

Baseados nos aspectos clínicos e ultra-estruturais da hiperqueratose epidermolítica, variantes dessa doença têm sido descritas desde seu primeiro relato e um grande número de classificações foram propostas.¹⁰

Para Frost e Van Scott, apud Kariya *et al*,⁹ a hiperqueratose epidermolítica apresenta-se com descamação excessiva em todo o corpo com formação de placas hiperqueratósicas associada a bolhas, entremeadas por áreas de pele normal, e possui como sinônimos os termos ictiose *hystrix* e ictiose bolhosa.

Traupe, apud DiGiovanna e Bale,⁶ classifica a hiperqueratose epidermolítica em três tipos: eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita de Brocq, ictiose bolhosa de Siemens e ictiose *hystrix* de Curth-Macklin. A primeira apresenta-se através de eritrodermia associada a lesões bolhosas ao nascimento, que ao passar do tempo dão lugar a lesões hiperqueratósicas, podendo apresentar hiperqueratose palmo-plantar. A segunda manifesta-se de forma leve sem a presença de eritrodermia e a terceira apresenta-se por hiperqueratose verrucosa, sem

formação de bolhas, com comprometimento palmo-plantar e formação de contraturas articulares.

Para Nazzaro *et al*, apud Kariya *et al*,⁹ existem três tipos clínicos de hiperqueratose epidermolítica: o tipo generalizado, o tipo localizado linear que acompanha as linhas de Blaschko e é decorrente de um mosaicismismo somático e o tipo difuso palmo-plantar.

DiGiovanna,¹⁰ ao examinar 52 pacientes portadores de hiperqueratose epidermolítica e 39 de seus parentes não afetados, definiu e caracterizou esta doença em seis diferentes grupos através de sua forma de apresentação clínica, sendo a presença ou ausência de severa hiperqueratose palmo-plantar a principal característica distintiva entre os grupos. Esses seis grupos foram então divididos em dois grandes grupos: presença de hiperqueratose palmo-plantar severa (tipo PS) e ausência de hiperqueratose palmo-plantar severa (tipo NPS). Por ser considerada a mais completa, é a forma de classificação clínica utilizada nos artigos atuais. As principais características de cada um dos seis grupos encontram-se no quadro 1.

Quadro 1: características clínicas dos principais subgrupos da hiperqueratose epidermolítica. (Fonte: DiGiovanna 1994)¹⁰

	NPS-1 (n=11[7])	NPS-2 (n=7[4])	NPS-3 (n=5[4])	PS-1 (n=25[2])	PS-2 (n=3[3])	PS-3 (n=1[1])
Hiperqueratose palmar e plantar	-	-	-	+	+	+
Superfície palmar e plantar	Normal	Normal	Hiperlinear, descamação mínima	Plana	Plana	Cerebriforme
Contraturas digitais	-	-	-	-	+	-
Descamação	<i>Hystrix</i>	Marrom	Fina, branca	Suave	Branca, grosseira	Acastanhada
Distribuição	General	General	General	Local	General	General
Eritrodermia	-	-	+	-	+	-
Bolhas	+	+	+	Local	+	Neonatal
Postura anormal (nº de afetados)	1	0	3	0	2	0

Legenda: NPS - grupos sem severa hiperqueratose palmo-plantar; PS - grupos com severa hiperqueratose palmo-plantar; (n = número de pacientes e [famílias afetadas]), (-) = ausência e (+) = presença; general = generalizada e local = localizada.

3.8. Correlação entre Genótipo e Fenótipo

Desde a descoberta de que uma mutação nos genes KRT1 e KRT10 provoca a hiperqueratose epidermolítica,¹⁸ alguns estudos foram realizados na tentativa de se correlacionar dados do exame físico com a mutação encontrada,^{8,10} sendo que essa correspondência entre fenótipo e genótipo apresenta grande relevância para o entendimento dos mecanismos da doença e facilita o aconselhamento genético.³⁴

O que se observou nesses estudos^{8, 10} foi uma ligação entre o gene da queratina mutada e a existência ou não de hiperqueratose palmo-plantar. Correlacionou-se a presença de hiperqueratose severa palmo-plantar à mutação encontrada no gene da queratina 1, ao passo que, quando não havia acometimento da palma das mãos e sola dos pés, a mutação foi observada no gene da queratina 10.

Porém, os seqüenciamentos dos genes envolvidos nesta doença têm demonstrado que mutações diferentes em um gene específico são responsáveis por fenótipos distintos.^{14, 35}

Segundo DiGiovanna e Balle⁶ e Irvine e McLean,³⁴ a variedade de mutações responsáveis pela hiperqueratose epidermolítica resulta em diferentes distorções estruturais da queratina. Isso faz com que haja diferentes expressões de severidade entre as famílias acometidas, sem diferenças significativas intra-familiares, mostrando que a correlação entre fenótipo e genótipo depende não apenas do gene onde ocorre a mutação, mas também da posição da mutação e do aminoácido substituinte.

3.9. Diagnóstico

Uma história clínica adequada associada a um exame físico cuidadoso é essencial para a elucidação diagnóstica, pois muitos tipos de ictioses apresentam-se clinicamente semelhantes. Deve-se sempre pesquisar dados como início e forma de aparecimento da doença, severidade das lesões hiperqueratósicas, presença ou ausência de eritrodermia e erupções bolhosas, acometimento anaxial, envolvimento de outros órgãos e sistemas e história familiar.^{1, 11}

A histopatologia é indispensável, sendo que os achados de hiperqueratose epidermolítica são característicos e diagnósticos.^{1, 2}

Podem ainda ser realizados estudos ultra-estruturais da epiderme, evidenciando-se alterações nas queratinas supra-basais e estudos moleculares onde se identifica a exata mutação nos genes da queratina 1 ou da queratina 10.^{1, 11}

3.10. Diagnóstico Diferencial

Algumas ictioses podem mimetizar clinicamente a hiperqueratose epidermolítica.¹¹ As mais comuns, com suas principais características clínicas, modo de herança, *locus* gênico e proteína alterada e histopatologia encontram-se no quadro 2.

Quadro 2: possíveis diagnósticos diferenciais da hiperqueratose epidermolítica. (Adaptação de McKee 1996,² Lacz, Schwartz e Kihiczak 2005,¹¹ Oji e Traupe 2006.²¹)

Diagnóstico	Modo de Herança	Achados Característicos	Locus gênico/ Defeito	Histopatologia da Pele
Ictiose vulgar	Autossômico dominante	Escamas brancas e finas principalmente em áreas extensoras. Aparecem após o nascimento.	1q21-22 FLG	Hiperqueratose. Pode haver diminuição ou ausência da camada granular.
Ictiose ligada ao X	Recessivo ligado ao X	Escamas grossas e marrons sobre as extremidades.	Xp22.3 STS	Hiperqueratose, às vezes hipergranulose.
Eritrodermia ictiosiforme congênita	Autossômico recessivo	Eritrodermia generalizada, escamas brancas e finas.	15q15 TGM 5	Hiperqueratose, acantose e, às vezes, paraqueratose.
Ictiose lamelar	Autossômico recessivo	Escamas largas e marrons em todo o corpo, mais em extremidades. Ectrópio e eclábio.	14q11 TGM 1	Hiperqueratose e acantose.
Queratodermia epidermolítica palmo-plantar	Autossômico dominante	Hiperqueratose restrita a palmas das mãos e solas dos pés	17q12-21 KRT 9	Igual à EHK

Legenda: FLG = filagrina; STS = esteróide sulfatase; TGM = transglutaminase; KRT = queratina, EHK = hiperqueratose epidermolítica.

3.11. Tratamento

Como não há cura para a hiperqueratose epidermolítica, o objetivo principal do tratamento é a redução de sintomas como descamação excessiva e fissuras, infecções de repetição e restrição do movimento articular, devendo ser individualizado para cada paciente.^{1, 36}

3.11.1. Hidratação e Lubrificação

Banhos de imersão com sal por períodos prolongados seguidos da aplicação de cremes hidratantes e lubrificantes, em quantidades generosas, com a pele ainda úmida são extremamente úteis para conferir maior flexibilidade à pele.¹

3.11.2. Queratolíticos

Os agentes queratolíticos são usados para diminuir a adesão do queratinócito, promovendo a descamação do estrato córneo e aumentando a capacidade de ligação da água, proporcionando assim maior hidratação à pele.¹¹ Seus principais representantes são os α -hidroxi-ácidos (ácido láctico, ácido glicólico), os β -hidroxi-ácidos (ácido salicílico), a uréia e o propileno-glicol.^{1, 11, 36}

O ácido salicílico, mais antigo agente queratolítico, é usado em uma concentração que varia entre 1 a 6%.³⁶ A absorção percutânea de agentes adicionais é potencializada quando formulados na mesma base.¹ A uréia pode ser utilizada na concentração de 10-20%.^{36, 37} O propileno-glicol aquoso, em concentrações entre 40-60%, aplicado sob oclusão, pode ser efetivo para amolecer áreas de hiperqueratose compacta.^{1, 36}

A função de barreira da pele ictiósica encontra-se bastante prejudicada, devendo-se sempre considerar a possibilidade de absorção exagerada de medicamentos tópicos.^{1, 19} A intoxicação transcutânea por salicilatos é um evento raro, ocorre mais freqüentemente em crianças após aplicação do produto em áreas extensas do corpo, provocando alguns sintomas como febre, dispnéia, alcalose respiratória, oligúria e coma. Estas alterações foram, observadas em uma menina de 5 anos portadora de ictiose lamelar, após aplicação de loção contendo ácido salicílico a 10%.³⁸

3.11.3. Antibióticos

Em decorrência da maciça colonização da pele por agentes infecciosos e da facilidade com que ocorre infecção secundária em áreas de fissuras e erupções bolhosas, orienta-se o uso de antibióticos tópicos com espectro de ação para *Staphylococcus aureus* quando há infecção localizada, e quando houver indicação, antibióticos sistêmicos com o mesmo espectro de ação devem ser prescritos.¹¹

3.11.4. Retinóides

O uso de um derivado da vitamina A, a acitretina, tem mostrado em alguns trabalhos benefícios físicos e psico-sociais significantes ao paciente,⁸ uma vez que atua na diminuição da hiperqueratose, da extensão das lesões e da frequência de infecções secundárias.¹¹ Seu uso está indicado para os diversos tipos de ictiose.²³

A acitretina age modulando a proliferação e diferenciação do queratinócito.³⁶ A dose oral inicial, em crianças, deve ser de 0,5mg/kg/dia, aumentada de forma lenta e gradativa conforme a tolerância do paciente, visto que altas doses podem exacerbar a formação de bolhas, piorando seu estado geral.^{1, 8, 36, 39}

Antes de iniciar o tratamento com retinóides sistêmicos, faz-se necessária a realização de avaliação oftalmológica, radiografia com incidência em perfil da coluna vertebral cervical e torácica, pósterio-anterior da pelve e lateral do tornozelo (calcâneo). Alguns exames laboratoriais também são necessários, como hemograma, perfil lipídico, TGO, TGP, γ -GT. Esses exames devem ser repetidos mensalmente nos três primeiros meses de tratamento e após esse período, a cada três meses, enquanto durar a terapia. Essa avaliação é necessária em consequência dos principais efeitos colaterais documentados com o uso desta medicação.^{1, 40}

A realização de teste para exclusão de gravidez e a adoção de métodos contraceptivos injetáveis, com maior efetividade, faz-se necessário nas mulheres em idade fértil, em decorrência dos efeitos teratogênicos desta droga, que permanecem presentes em até 3 anos após a interrupção do tratamento.¹

O sucesso da terapia com retinóides orais apresenta-se variável. Virtanen *et al*⁸ observaram que a terapia com retinóides sistêmicos obteve maior sucesso em pacientes com mutação no gene KRT10 quando comparados aos pacientes que apresentam mutação no gene KRT1.

Em novembro de 2006 foi aprovado, no Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Ictioses,⁴⁰ elaborado pelo Ministério da Saúde, com o objetivo de racionalizar a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento das ictioses, assim como regulamentar as indicações e os esquemas terapêuticos, estabelecendo mecanismos de acompanhamento do uso e avaliação de resultados, garantindo a prescrição segura e eficaz das medicações pra tratamento dessas genodermatoses (Anexos).

4. RELATO DE CASO

As pacientes descritas neste trabalho são irmãs gêmeas monozigóticas, atualmente com 15 anos de idade, do sexo feminino, brancas, naturais e procedentes de Itajaí/SC.

As pacientes foram encaminhadas ao serviço de dermatologia do HU-UFSC, para investigação e tratamento de ictiose aos 4 anos de idade. A mãe refere que, logo após o nascimento, as pacientes apresentavam eritema generalizado acompanhado por lesões bolhosas, que com o tempo cederam lugar a lesões queratósicas.

Filhas gêmeas de um casal não consanguíneo, as pacientes possuem dois irmãos gêmeos de 20 anos e uma irmã de seis anos, nenhum com lesão de pele. Não existem outros casos semelhantes na família.

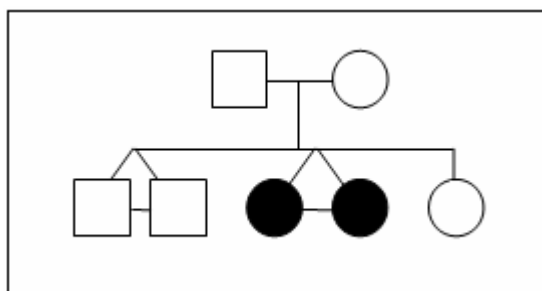


Figura 3: heredograma das pacientes relatadas

Ao exame físico, as pacientes apresentam escamas esbranquiçadas, pequenas e duras distribuídas por todo o corpo, sendo a face pouco acometida (Figuras 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11). As escamas se desprendem facilmente ao atrito, dando lugar a lesões bolhosas com conteúdo exsudativo ou purulento, exalando um odor característico. As pacientes apresentam também lesões hiperqueratósicas proeminentes sobre as regiões articulares, em ambas as faces extensoras e flexoras, acompanhadas de severa hiperqueratose de palma das mãos (Figuras 12 e 13) e planta dos pés (Figuras 14 e 15) com contraturas articulares. Não há acometimento de fâneros ou dentes.

Além das alterações cutâneas descritas, as pacientes não apresentam qualquer anormalidade no exame físico.



Figura 4: aspecto da face da paciente 1.



Figura 5: aspecto da face da paciente 2.



Figura 6: lesões hiperqueratósicas no dorso da paciente 1.



Figura 7: lesões hiperqueratósicas no dorso da paciente 2.



Figura 8: lesões hiperqueratósicas na região distal dos membros inferiores e pés da paciente 1.



Figura 9: lesões hiperqueratósicas na região distal dos membros inferiores e pés da paciente 2.



Figura 10: lesões hiperqueratósicas nas mãos e região abdominal da paciente 1.



Figura 11: lesões hiperqueratósicas nas mãos e região abdominal da paciente 2.



Figura 12: queratoderma palmar da paciente 1.



Figura 13: queratoderma palmar da paciente 2.



Figura 14: queratoderma plantar da paciente 1.



Figura 15: queratoderma plantar da paciente 2.

A biópsia, realizada na região interna das coxas das duas irmãs, demonstrou o mesmo padrão histológico, com presença de vacuolização das células escamosas com diferenciação terminal, contendo em seu interior grânulos grosseiros de querato-hialina e camada córnea exibindo hiperqueratose compacta.

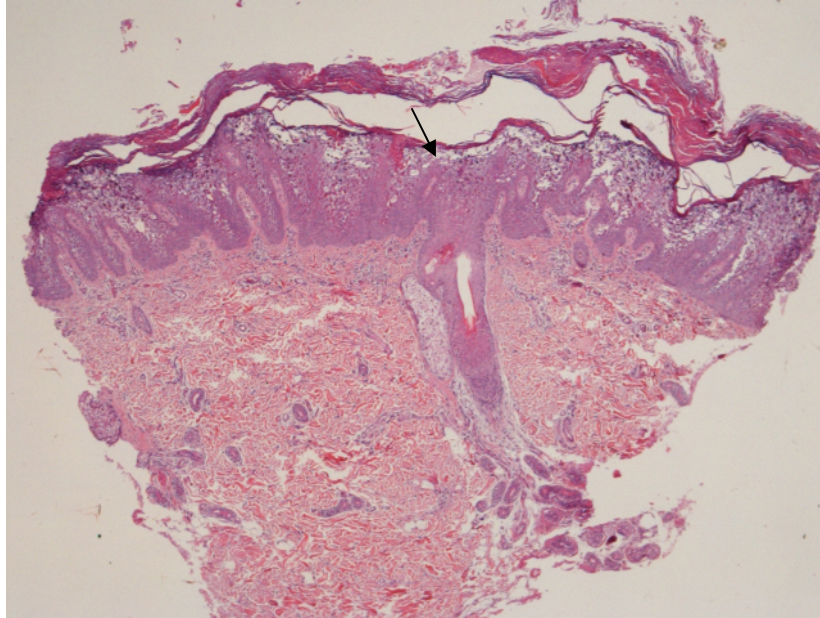


Figura 16: corte histológico da pele, coloração H.E., com aumento de 40x, evidenciando vacuolização das células escamosas (seta).

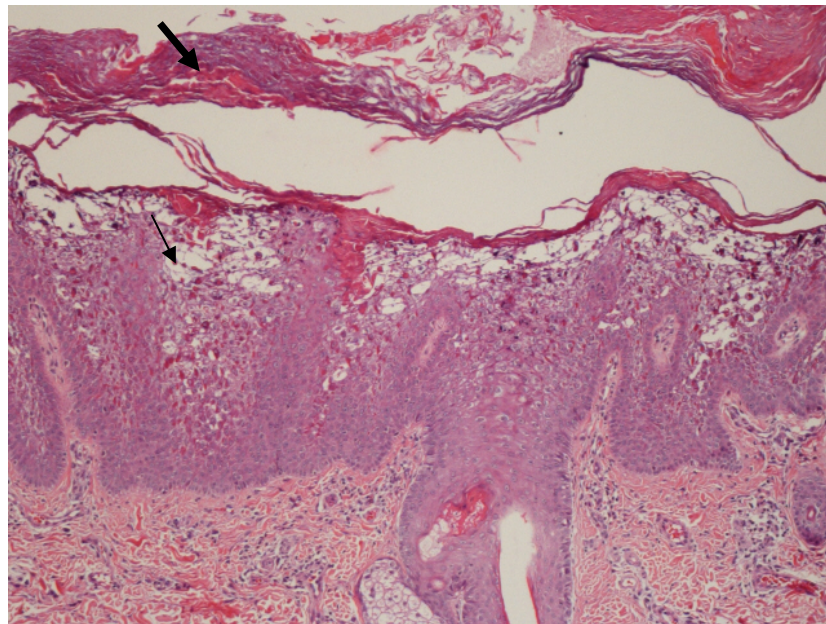


Figura 17: corte histológico da pele, coloração H.E., com aumento de 100x, evidenciando hiperqueratose compacta (seta grossa) e vacuolização das células escamosas com diferenciação terminal (seta fina).

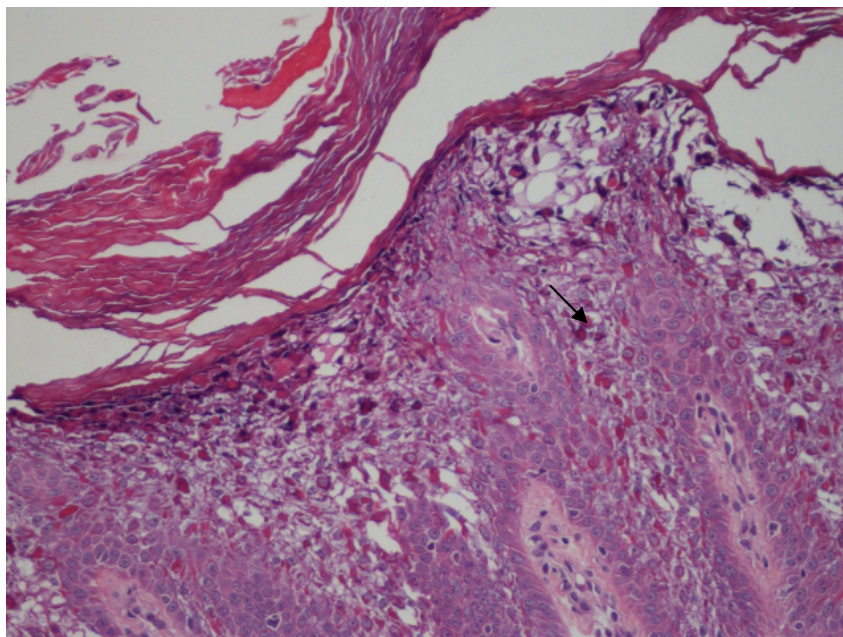


Figura 18: corte histológico da pele, coloração H.E., com aumento de 200x, evidenciando vacuolização das células escamosas com diferenciação terminal, contendo em seu interior grânulos grosseiros de querato-hialina (seta).

O esquema de tratamento das pacientes relatadas neste trabalho é igual, estando os medicamentos, doses diárias, recomendações e particularidades, especificados no quadro 3.

Quadro 3: esquema de tratamento das pacientes relatadas.

Acitretina	25mg V.O. 0,6mg/kg/dia	1 vez ao dia
Lactato de amônia 12% Alantoína 0,5% Loção não iônica	Aplicar em todo o corpo	2 vezes ao dia e após o banho
Uréia 10% Ácido salicílico 1% Pomada	Aplicar em pés e mãos	1 vez ao dia antes de dormir
Banhos de imersão com sal		1 vez ao dia
Vitamina E	400UI V.O.	1 vez ao dia
Vitamina C	500mg V.O.	1 vez ao dia
Acetato de medroxiprogesterona	150mg I.M.	3 em 3 meses

Legenda: V.O. = via oral, I.M. = intra-muscular

Por usarem acitretina desde os 8 anos de idade, as pacientes são monitorizadas, a cada 3 meses, através dos seguintes exames: hemograma, colesterol total e frações, triglicerídeos, TGO, TGP, γ -GT, uréia, creatinina e glicemia. A cada ano, realizam-se radiografias de coluna cervical e torácica, punho, pelve e tornozelo.

Os resultados de todos os exames realizados encontram-se, no momento, dentro dos padrões de normalidade para sexo e idade.

Apesar de todo o tratamento relatado no quadro 3, as pacientes não apresentaram melhora significativa das lesões de pele até o presente momento.

5. DISCUSSÃO

A hiperqueratose epidermolítica é um distúrbio de queratinização raro, com prevalência entre 1:100.000 e 1:300.000 indivíduos.⁷⁻¹²

No presente trabalho, foram descritos os casos de duas irmãs gêmeas monozigóticas com o diagnóstico de hiperqueratose epidermolítica. Suas manifestações clínicas, expressas através de eritrodermia, descamação e formação de bolhas ao nascimento, sobretudo nos locais de trauma, que diminuíram com a idade, cedendo lugar a lesões hiperqueratósicas descamativas, acompanhadas de queratodermia palmo-plantar, caracterizam esta doença e são encontradas na grande maioria dos pacientes descritos até então.^{12, 16, 31, 33}

DiGiovanna¹⁰ classificou clinicamente a hiperqueratose epidermolítica em dois grandes grupos, cuja principal característica distintiva foi a presença de severa hiperqueratose palmo-plantar, classificados como PS, ou ausência de severa hiperqueratose palmo-plantar, classificados como NPS. Cada um dos dois grupos foi subdividido em 3 grupos, cada um com manifestações clínicas específicas. No presente caso, as pacientes apresentam grave queratodermia palmo-plantar, o que as classifica entre pacientes PS. Os achados clínicos como presença de escamas esbranquiçadas e grosseiras com distribuição generalizada, lesões bolhosas ainda presentes ao menor atrito e contraturas digitais tornam-nas parte do subgrupo PS-2.

O padrão histopatológico das biópsias de pele das pacientes em questão se mostra característico e compatível com a literatura, confirmando o diagnóstico.^{2, 9}

Sabidamente, mutações nos genes KRT1 e KRT10 causam hiperqueratose epidermolítica.^{6, 13-18} DiGiovanna¹⁰ e Virtanen *et al*⁸ sugeriram, em seus estudos, que mutações no gene da KRT1 estariam associados a fenótipos PS, enquanto que mutações no gene KRT10 estariam associadas a fenótipos NPS. Com base nestas informações, poder-se-ia concluir que as pacientes relatadas apresentam maior probabilidade de apresentarem uma mutação no gene da queratina 1.

O aconselhamento genético, fundamental para o planejamento de famílias acometidas por doenças monogênicas, é baseado no padrão de herança apresentado pela doença, esclarecendo sua possibilidade de recorrência.⁴¹ A hiperqueratose epidermolítica é uma doença de origem monogênica e apresenta padrão de herança autossômico dominante com

penetrância completa, sendo que os casos esporádicos, resultantes de mutações *de novo*, representam mais da metade de todos os indivíduos afetados.^{6, 11, 13}

No caso descrito, os pais das pacientes não apresentavam nenhuma lesão de pele aparente, ao que se conclui que não eram afetados. Portanto, pode-se atribuir a uma mutação *de novo*, ocorrida antes do momento da separação do zigoto, a causa de seu aparecimento nessa família. Essa informação é de fundamental importância para o aconselhamento genético, a partir da qual se conclui que ou um dos progenitores apresenta um mosaíscismo gonadal, provocando risco de recorrência aumentado da doença nessa família, ou a mutação ocorreu somente nas células que deram origem aos dois embriões, tornando o risco de recorrência praticamente nulo, igual ao da população em geral.

Como a hipótese de mosaíscismo gonadal só seria confirmada com o nascimento de outra pessoa afetada pela doença nessa família, o que não aconteceu, e por ser essa uma condição muito rara, classifica-se como baixo o risco de outros irmãos serem acometidos pela hiperqueratose epidermolítica.

Não existe cura para a doença relatada, sendo que seu tratamento visa a redução de sintomas como descamação excessiva e fissuras, a melhora da restrição do movimento articular e a minimização das infecções de repetição, devendo ser individualizado para cada paciente.^{1, 36}

A acitretina, um derivado da vitamina A, é o principal medicamento utilizado para o tratamento da hiperqueratose epidermolítica generalizada. Alguns trabalhos apontam como dose ideal de tratamento a quantidade entre 0,5-1,0mg/kg/dia.³⁶ A exacerbação das lesões bolhosas é um dos efeitos não-desejados ocorridos com doses mais elevadas de acitretina.^{8, 39} No caso descrito pelo presente trabalho, as pacientes fazem uso de 0,6mg/kg/dia de acitretina, sem que se evidencie aumento significativo das lesões bolhosas e sem que ocorram alterações dos exames de rotina, necessários para todos os pacientes que fazem uso desta medicação.

O acetato de medroxiprogesterona de depósito foi o método contraceptivo de escolha para estas pacientes, por sua grande efetividade, em decorrência dos efeitos teratogênicos da acitretina, que permanecem presentes em até 3 anos após a interrupção do tratamento.¹

O lactato de amônia a 12%, utilizado pelas pacientes duas vezes ao dia, reduz a adesão dos corneócitos e facilita a descamação da epiderme. Sua efetividade no tratamento das ictioses foi demonstrada por Bruxman *et al.*⁴²

Cremes queratolíticos contendo uréia em baixas concentrações (10 - 20%) têm um efeito positivo quando usados em desordens ictiósicas generalizadas.^{36, 37} As pacientes

descritas fazem uso de creme contendo uréia a 10% associado a ácido salicílico a 1%, agente capaz de induzir descamação no estrato córneo.³⁶

Banhos de imersão com sal são úteis na medida em que promovem a mobilização da água para as camadas mais superficiais da pele, contribuindo para aumentar sua hidratação.

O uso das vitaminas C e E, poderosos agentes anti-oxidantes, pode ser útil em afecções onde ocorre grande renovação celular.⁴³ As doses preconizadas são de 500mg/dia de vitamina C e 400UI de vitamina E, ambas utilizadas pelas pacientes.

Apesar de todo o tratamento realizado, poucos benefícios foram observados. Virtanem *et al*⁸ relatou uma efetividade maior da terapêutica com retinóides orais em pacientes portadores de mutação no gene KRT10 quando comparados aos portadores de mutação no gene KRT1, o que poderia explicar a pobre resposta terapêutica das pacientes em questão, corroborando para a hipótese de sua mutação estar, mais provavelmente, localizada no gene KRT1.

A permanente descamação de pele, a presença de lesões bolhosas ao trauma e de infecções de repetição e as contraturas articulares que se mostram cada vez mais proeminentes ameaçam profundamente a qualidade de vida destas pacientes.

Segundo Ganemo *et al*,⁴⁴ que realizaram um estudo sobre qualidade de vida em adultos com ictiose congênita, todos os entrevistados relataram que suas vidas foram negativamente afetadas pela ictiose e que a infância e a adolescência foram os períodos mais difíceis de suas vidas. A grande maioria referiu sua doença como principal fator de influência para escolhas profissionais e pessoais. Esses resultados demonstram a influência negativa de doenças de pele do espectro da hiperqueratose epidermolítica para o convívio em sociedade, o que deve ser levado em consideração para o manejo das pacientes relatadas.

A epiderme funciona como interface entre o indivíduo e o ambiente e é grandemente influenciada pelas condições ambientais.¹ O fato de a hiperqueratose epidermolítica acometer essa camada da pele, representa dizer que o meio possui influência importante nessa doença. Por serem as pacientes relatadas gêmeas monozigóticas, seu acompanhamento futuro poderá ser de grande valia para elucidar a exata influência dos fatores ambientais nessa patologia. Esta correlação só seria possível se as pacientes relatadas fossem submetidas a diferentes influências ambientais e avaliadas através de critérios bem definidos.

A análise do DNA e a identificação da exata mutação não foram realizadas no caso descrito por não resultarem em qualquer alteração no manejo das pacientes ou em benefícios em curto e médio prazo, além de não estarem disponíveis no Brasil. Porém, podem ser úteis para maiores esclarecimentos sobre a doença.

A identificação da mutação em progenitores afetados por doenças autossômicas dominantes como a hiperqueratose epidermolítica tem permitido o diagnóstico pré-natal através do seqüenciamento direto de genes extraídos de biópsia do vilo corial, possibilitando o aborto terapêutico.¹⁵ No Brasil, este procedimento ainda não é permitido.

Futuramente, o seqüenciamento direto de genes tornará possível o rastreamento de mutações em embriões produzidos *in vitro*, de casais afetados ou sabidamente portadores de mutações, antes mesmo da implantação. Uma vez identificados, os embriões não-afetados poderão ser selecionados e transferidos para o útero materno,¹⁵ eliminando o risco de recorrência desta e de tantas outras doenças monogênicas.

Infelizmente, mutações *de novo* como as das pacientes relatadas, impossíveis de prever ou prevenir, continuarão a ocorrer indefinidamente, talvez para mostrar que em medicina, mais do que curar, a maior dádiva que se tem é a de aliviar o sofrimento quando esse se mostra inevitável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(2):81-95.
2. McKee PH. *Pathology of the skin with clinical correlations* 2nd ed. Chicago: Mosby-Wolfe 1996. [pag. irreg.].
3. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia básica*. 2nd ed. São Paulo: Artes Medicas 2001. p. 3-35.
4. Jackson SM, Williams ML, Feingold KR, Elias PM. Pathobiology of the stratum corneum. *West J Med*. 1993 Mar;158(3):279-85.
5. Hohl D. Formation of the cornified envelope. *Exp Dermatol*. 2005 Oct;14(10):777-80.
6. DiGiovanna JJ, Bale SJ. Epidermolytic hyperkeratosis: applied molecular genetics. *J Invest Dermatol*. 1994 Mar;102(3):390-4.
7. Whittock NV, Ashton GH, Griffiths WA, Eady RA, McGrath JA. New mutations in keratin 1 that cause bullous congenital ichthyosiform erythroderma and keratin 2e that cause ichthyosis bullosa of Siemens. *Br J Dermatol*. 2001 Aug;145(2):330-5.
8. Virtanen M, Gedde-Dahl T, Jr., Mork NJ, Leigh I, Bowden PE, Vahlquist A. Phenotypic/genotypic correlations in patients with epidermolytic hyperkeratosis and the effects of retinoid therapy on keratin expression. *Acta Derm Venereol*. 2001 Jun-Jul;81(3):163-70.
9. Kariya S, Jabur R, Cestari SCP, Enokihara MMSS, Michalany NS, Tomimori-Yamashita J. Hiperqueratose epidermolítica: relato de caso e revisão da classificação. *An Bras Dermatol*. 1998 Jul-Ago;73(4):321-6.
10. DiGiovanna JJ, Bale SJ. Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol*. 1994 Aug;130(8):1026-35.
11. Lacz NL, Schwartz RA, Kihiczak G. Epidermolytic hyperkeratosis: a keratin 1 or 10 mutational event. *Int J Dermatol*. 2005 Jan;44(1):1-6.
12. Yang JM, Nam K, Park KB, Kim WS, Moon KC, Koh JK, et al. A novel H1 mutation in the keratin 1 chain in epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol*. 1996 Sep;107(3):439-41.
13. Yang JM, Yoneda K, Morita E, Imamura S, Nam K, Lee ES, et al. An alanine to proline mutation in the 1A rod domain of the keratin 10 chain in epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol*. 1997 Nov;109(5):692-4.

14. Arin MJ, Longley MA, Anton-Lamprecht I, Kurze G, Huber M, Hohl D, et al. A novel substitution in keratin 10 in epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol.* 1999 Apr;112(4):506-8.
15. Rothnagel JA, Lin MT, Longley MA, Holder RA, Hazen PG, Levy ML, et al. Prenatal diagnosis for keratin mutations to exclude transmission of epidermolytic hyperkeratosis. *Prenat Diagn.* 1998 Aug;18(8):826-30.
16. Nomura K, Umeki K, Hatayama I, Kuronuma T. Phenotypic heterogeneity in bullous congenital ichthyosiform erythroderma: possible somatic mosaicism for keratin gene mutation in the mildly affected mother of the proband. *Arch Dermatol.* 2001 Sep;137(9):1192-5.
17. Corden LD, McLean WH. Human keratin diseases: hereditary fragility of specific epithelial tissues. *Exp Dermatol.* 1996 Dec;5(6):297-307.
18. Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Judge MR, Leigh IM, Lane EB, Eady RA. Selective involvement of keratins K1 and K10 in the cytoskeletal abnormality of epidermolytic hyperkeratosis (bullous congenital ichthyosiform erythroderma). *J Invest Dermatol.* 1992 Jul;99(1):19-26.
19. Schmuth M, Yosipovitch G, Williams ML, Weber F, Hintner H, Ortiz-Urda S, et al. Pathogenesis of the permeability barrier abnormality in epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol.* 2001 Oct;117(4):837-47.
20. Cserhalmi-Friedman PB, Squeo R, Gordon D, Garzon M, Schneiderman P, Grossman ME, et al. Epidermolytic hyperkeratosis in a Hispanic family resulting from a mutation in the keratin 1 gene. *Clin Exp Dermatol.* 2000 May;25(3):241-3.
21. Oji V, Traupe H. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol.* 2006 Sep;16(4):349-59.
22. Nelson WE, Behman RE, Kliegman R, Arvin AM. *Tratado de pediatria.* 15 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1997. 2477p.
23. Kwak J, Maverakis E. Epidermolytic hyperkeratosis. *Dermatol Online J.* 2006;12(5):6.
24. Muller FB, Huber M, Kinaciyan T, Hausser I, Schaffrath C, Krieg T, et al. A human keratin 10 knockout causes recessive epidermolytic hyperkeratosis. *Hum Mol Genet.* 2006 Apr 1;15(7):1133-41.
25. Compton JG. Epidermal disease: faulty keratin filaments take their toll. *Nat Genet.* 1994 Jan;6(1):6-7.
26. Pulkkinen L, Christiano AM, Knowlton RG, Uitto J. Epidermolytic hyperkeratosis (bullous congenital ichthyosiform erythroderma). Genetic linkage to chromosome 12q in the region of the type II keratin gene cluster. *J Clin Invest.* 1993 Jan;91(1):357-61.
27. Cheng J, Syder AJ, Yu QC, Letai A, Paller AS, Fuchs E. The genetic basis of epidermolytic hyperkeratosis: a disorder of differentiation-specific epidermal keratin genes. *Cell.* 1992 Sep 4;70(5):811-9.

28. Bonifas JM, Bare JW, Chen MA, Lee MK, Slater CA, Goldsmith LA, et al. Linkage of the epidermolytic hyperkeratosis phenotype and the region of the type II keratin gene cluster on chromosome 12. *J Invest Dermatol.* 1992 Nov;99(5):524-7.
29. Compton JG, DiGiovanna JJ, Santucci SK, Kearns KS, Amos CI, Abangan DL, et al. Linkage of epidermolytic hyperkeratosis to the type II keratin gene cluster on chromosome 12q. *Nat Genet.* 1992 Jul;1(4):301-5.
30. Chipev CC, Korge BP, Markova N, Bale SJ, DiGiovanna JJ, Compton JG, et al. A leucine---proline mutation in the H1 subdomain of keratin 1 causes epidermolytic hyperkeratosis. *Cell.* 1992 Sep 4;70(5):821-8.
31. Shimomura Y, Sato N, Tomiyama K, Takahashi A, Ito M. A sporadic case of epidermolytic hyperkeratosis caused by a novel point mutation in the keratin 1 gene. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Mar;31(2):286-7.
32. Rothnagel JA, Fisher MP, Axtell SM, Pittelkow MR, Anton-Lamprecht I, Huber M, et al. A mutational hot spot in keratin 10 (KRT 10) in patients with epidermolytic hyperkeratosis. *Hum Mol Genet.* 1993 Dec;2(12):2147-50.
33. Kumar S, Sehgal VN, Sharma RC. Epidermolytic hyperkeratosis. *Int J Dermatol.* 1999 Dec;38(12):914-5.
34. Irvine AD, McLean WH. The molecular genetics of the genodermatoses: progress to date and future directions. *Br J Dermatol.* 2003 Jan;148(1):1-13.
35. Virtanen M, Smith SK, Gedde-Dahl T, Jr., Vahlquist A, Bowden PE. Splice site and deletion mutations in keratin (KRT1 and KRT10) genes: unusual phenotypic alterations in Scandinavian patients with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol.* 2003 Nov;121(5):1013-20.
36. Rubeiz N, Kibbi AG. Management of ichthyosis in infants and children. *Clin Dermatol.* 2003 Jul-Aug;21(4):325-8.
37. Kuster W, Bohnsack K, Rippke F, Upmeyer HJ, Groll S, Traupe H. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. *Dermatology.* 1998;196(2):217-22.
38. Chiaretti A, Schembri Wismayer D, Tortorolo L, Piastra M, Polidori G. Salicylate intoxication using a skin ointment. *Acta Paediatr.* 1997 Mar;86(3):330-1.
39. El-Ramly M, Zachariae H. Long-term oral treatment of two pronounced ichthyotic conditions: lamellar ichthyosis and epidermolytic hyperkeratosis with the aromatic retinoid, Tigason (RO 10-9359). *Acta Derm Venereol.* 1983;63(5):452-6.
40. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Ictioses [homepage na internet]. Acesso em May 2007 15. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_ictiose_2006.pdf

41. Alper JC. Principles of genetics as related to the chromosome disorders and congenital malformations with reference to prenatal diagnosis and genetic counseling. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Apr;4(4):379-94.
42. Buxman M, Hickman J, Ragsdale W, Stretcher G, Krochmal L, Wehr RF. Therapeutic activity of lactate 12% lotion in the treatment of ichthyosis. Active versus vehicle and active versus a petrolatum cream. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Dec;15(6):1253-8.
43. Choi SW, Benzie IF, Collins AR, Hannigan BM, Strain JJ. Vitamins C and E: acute interactive effects on biomarkers of antioxidant defence and oxidative stress. *Mutat Res*. 2004 Jul 13;551(1-2):109-17.
44. Ganemo A, Lindholm C, Lindberg M, Sjoden PO, Vahlquist A. Quality of life in adults with congenital ichthyosis. *J Adv Nurs*. 2003 Nov;44(4):412-9.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.

ANEXOS

.

